

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

BT

S2 I PN="FR 2602424"  
?t/9/1

2/9/1  
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007409998  
WPI Acc No: 1988-043933/198807  
XRAM Acc No: C88-019579

Suspension compsns. for promoting hair growth - contg.  
6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-pyrimidine derivs.

Patent Assignee: L'OREAL SA (OREA )  
Inventor: GROLLIER J F; GROLLIER J  
Number of Countries: 016 Number of Patents: 021

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3726177	A	19880211	DE 3726177	A	19870806	198807 B
GB 2194887	A	19880323	GB 8718612	A	19870806	198812
NL 8701853	A	19880301	NL 871853	A	19870806	198813
SE 8703068	A	19880208				198813
AU 8776619	A	19880211				198814
FR 2602424	A	19880212	FR 8711207	A	19870806	198814
JP 63044512	A	19880225	JP 87198011	A	19870807	198814
LU 86547	A	19880302				198815
DK 8704136	A	19880208				198818
PT 85488	A	19880817				198838
BE 1001044	A	19890620	BE 87870	A	19870806	198928
ES 2007390	A	19890616	ES 872315	A	19870806	198946
CH 675965	A	19901130				199051
GB 2194887	B	19910130				199105
IT 1211474	B	19891103				199145
CA 1294882	C	19920128				199211
DE 3726177	C	19920409	DE 3726177	A	19870806	199215
DK 168190	B	19940228	DK 874136	A	19870807	199412
AT 8702693	A	19950615	AT 872693	A	19871012	199529 N
AT 400515	B	19951215	AT 872693	A	19871012	199605 N
SE 503269	C2	19960429	SE 873068	A	19870806	199623

Priority Applications (No Type Date): LU 86547 A 19860807; AT 872693 A 19871012

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3726177	A		7		
DE 3726177	C		8		
DK 168190	B			A61K-007/06	Previous Publ. patent DK 8704136
AT 400515	B			A61K-007/06	Previous Publ. patent AT 8702693
AT 8702693	A			A61K-007/06	
SE 503269	C2			A61K-007/06	

Abstract (Basic): DE 3726177 A

Compsns. comprise 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy -2-iminopyrimidine derivs. of formula (I) or their acid-addn. salts in a thickened aq. medium, the concn. of (I) being at least equal to the solubility limit in the aq. medium.

In (I), R1 = NR3R4; R3 and R4 = H, alkyl, alkenyl, alkaryl or cycloalkyl, or NR3R4 = aziridino, azetidino, pyrrolidino, piperidino, hexahydroazepino, heptamethylenimino, octamethylenimino, morpholino or 4-alkyl-1-piperaziny, all opt. C-substd. by 1-3 lower alkyl, OH or

alkoxy gps.; and R2 = H, lower alkyl, alkenyl, alkylalkoxy (sic), cycloalkyl, aryl, alkaryl, aralkyl, alkarylalkyl, alkoxyarylalkyl or haloarylalkyl.

(I) are described in US 4139619.

USE/ADVANTAGE - The compsns. are at least as effective as conventional solns., are non-irritant, provide better bioavailability of (I), are storage-stable and are non-greasy and non-sticky. Compsns. also reduce hair loss.

Ø/Ø

Abstract (Equivalent): GB 2194887 B

A composition suitable for inducing and stimulating hair growth or for decreasing loss of hair which comprises in a thickened, essentially aqueous medium having a viscosity greater than 0.4 Pa.s, at least one compound of formula (I); in which: R1 denotes a group of formula ØNR3R4 in which R3 and R4 are, independently, hydrogen, or an alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl, alkylaryl or cycloalkyl group, or R3 and R4, together with the nitrogen atom to which they are attached, from a heterocycle, it being possible for the heterocycle to be substituted, on the carbon atoms, with 1 to 3 alkyl of 1 to 6 carbon atoms, hydroxy or alkoxy groups; and R2 denotes hydrogen, or an alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl, alkylalkoxy, cycloalkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, alkylarylalkyl, alkoxyarylalkyl or haloarylalkyl group, or a cosmetically or pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, in a concentration higher than its solubility limited in the medium, such that the thickened aqueous medium comprises at least some of the compound of formula (I) in suspension in the form of particles.

Title Terms: SUSPENSION; COMPOSITION; PROMOTE; HAIR; GROWTH; CONTAIN; AMINO ; DI; HYDRO; HYDROXY; IMINO; PYRIMIDINE; DERIVATIVE

Derwent Class: A96; B03; D21; E13

International Patent Class (Main): A61K-007/06

International Patent Class (Additional): A61K-031/50; A61K-031/505; C07D-239/50; C07D-403/12; C07D-405/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V01; A12-V04A; B07-D12; B12-L05; D08-B03; E07-D12

Plasdoc Codes (KS): 0003 0037 0038 3002 0231 0241 0409 0411 0418 0494 0495  
3006 3020 3034 0501 0502 3013 3027 3041 0530 0537 0544 0551 0558 0572  
0579 0593 3061 0614 0641 0908 1213 1384 1417 1974 3200 3201 3202 1982  
2020 2585 2675 2761 2766

Polymer Fragment Codes (PF):

\*001\* 014 034 037 04- 041 046 047 051 074 075 076 077 079 081 082 083 084  
086 092 098 101 104 105 106 134 155 157 231 240 252 253 27& 33- 334  
473 50& 52& 525 54& 55& 56& 575 583 589 62- 645 688 726 728 729

Chemical Fragment Codes (M1):

\*02\* H7 H714 H721 J0 J011 J1 J171 M210 M212 M262 M281 M320 M423 M431 M510  
M520 M530 M540 M782 M903 M904 M910 R024 V0 V742 R01845-M  
\*03\* H181 H401 H481 H521 H7 H716 H721 H722 J0 J011 J012 J171 J271 L722  
M210 M211 M212 M213 M214 M231 M232 M262 M272 M273 M280 M281 M283  
M312 M320 M321 M332 M342 M382 M383 M391 M423 M431 M510 M520 M530  
M540 M782 M903 R024 V713 V714 V742 V743

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* F010 F011 F012 F014 F015 F016 F019 F400 F410 F423 F433 F443 F450  
F542 F553 F653 G001 G002 G010 G019 G030 G039 G040 G050 G100 G111  
G112 G530 G543 G553 G563 G573 G583 G599 H1 H100 H102 H103 H121 H122  
H181 H201 H202 H401 H402 H403 H421 H422 H423 H521 H522 H523 H541  
H600 H608 H609 H641 H642 H643 H713 H715 H716 H721 H722 H723 K0 K8  
K850 L3 L355 L9 L910 M113 M115 M116 M123 M125 M126 M129 M132 M135  
M143 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M231 M232

M233 M240 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315  
M321 M331 M332 M333 M342 M413 M431 M510 M521 M522 M530 M531 M532  
M533 M540 M541 M542 M543 M782 M903 M904 P930 R024 8807-03501-M 00414  
00417 00443

Chemical Fragment Codes (M3):

\*01\* F010 F011 F012 F014 F015 F016 F019 F400 F410 F423 F433 F443 F450  
F542 F553 F653 G001 G002 G010 G019 G030 G039 G040 G050 G100 G111  
G112 G530 G543 G553 G563 G573 G583 G599 H1 H100 H102 H103 H121 H122  
H181 H201 H202 H401 H402 H403 H421 H422 H423 H521 H522 H523 H541  
H600 H608 H609 H641 H642 H643 H713 H715 H716 H721 H722 H723 K0 K8  
K850 L3 L355 L9 L910 M113 M115 M116 M123 M125 M126 M129 M132 M135  
M143 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M231 M232  
M233 M240 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315  
M321 M331 M332 M333 M342 M413 M431 M510 M521 M522 M530 M531 M532  
M533 M540 M541 M542 M543 M782 M903 M904 P930 R024 8807-03501-M 00414  
00417 00443

Chemical Fragment Codes (M6):

\*04\* M903 P930 R024 00414 00417 00443  
Ring Index Numbers: 00414; 00417; 00443  
Derwent Registry Numbers: 1845-U  
Specific Compound Numbers: R01845-M  
Generic Compound Numbers: 8807-03501-M  
?

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

11 N° de publication : 2 602 424

à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction

21 N° d'enregistrement national : 87 11207

51 Int Cl<sup>o</sup> : A 61 K 31/505. 7/06.

12

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 6 août 1987.

30 Priorité : LU. 7 août 1986. n° 86547.

43 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 6 du 12 février 1988.

60 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

71 Demandeur(s) : Société anonyme dite : L'OREAL. — FR

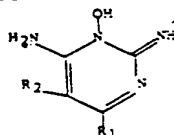
72 Inventeur(s) : Jean-François Grollier.


73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Bureau D. A. Casalonga - Josse.

54 Composition pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute à base de dérivés de la pyrimidine.

57 Composition pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute, à base de dérivés de la pyrimidine, caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu essentiellement aqueux, épaissi, au moins un composé répondant à la formule I :



dans laquelle R<sub>1</sub> désigne un groupement  dans

lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent être choisis parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, de préférence ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcényle, alkylaryle ou cycloalkyle inférieur, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent également former un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés choisis entre autre parmi les groupements aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hexahydroazé-

pinyle, heptaméthylèneimine, octaméthylèneimine, morpholine et alkyle inférieur-4-pipérazidinyle, les groupements hétérocycliques pouvant être substitués sur les atomes de carbone par un à trois groupements alkyle inférieur, hydroxy ou alcoxy; le groupement R<sub>2</sub> est choisi parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, alcényle, alkylalcoxy, cycloalkyle, aryle, alkylaryle, arylalkyle, alkylarylalkyle, alcoxyarylalkyle et haloarylalkyle inférieur ainsi que les sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, dans des concentrations au moins égales à la limite de solubilité du composé de formule I dans le milieu.

FR 2 602 424 - A1

Composition pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute à base de dérivés de la pyrimidine.

5 L'invention est relative à de nouvelles compositions pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute à base de dérivés de la pyrimidine.

10 L'homme a un capital de 100.000 à 150.000 cheveux et il est normal de perdre quotidiennement 50 à 100 cheveux. La maintenance de ce capital résulte essentiellement du fait que la vie d'un cheveu est soumise à un cycle dit cycle pileux au cours duquel le cheveu se forme, croît et tombe avant d'être remplacé par un nouvel élément qui apparaît dans le même follicule.

15 On observe au cours d'un cycle pileux successivement trois phases : à savoir, la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

20 Au cours de la première phase, dite anagène, le cheveu passe par une période de croissance active associée à une intense activité métabolique au niveau du bulbe.

25 La deuxième phase dite catagène est transitoire et elle est marquée par un ralentissement des activités mitotiques. Au cours de cette phase, le

cheveu subit une évolution, le follicule s'atrophie et son implantation dermique apparaît de plus en plus haute.

5 La phase terminale dite télogène correspond à une période de repos du follicule et le cheveu finit par tomber poussé par un cheveu anagène naissant.

10 Ce processus de renouvellement physique permanent subit une évolution naturelle au cours du vieillissement, les cheveux deviennent plus fins et leurs cycles plus courts.

15 L'alopécie survient lorsque ce processus de renouvellement physique est accéléré ou perturbé, c'est-à-dire que les phases de croissance sont raccourcies, le passage des cheveux en phase télogène est plus précoce et les cheveux tombent en plus grand nombre. Les cycles de croissance successifs aboutissent à des cheveux de plus en plus fins et de plus en plus courts, se transformant peu à peu en un duvet. Ce phénomène peut conduire à la calvitie.

20 Le cycle pileux est tributaire de nombreux facteurs pouvant entraîner une alopécie plus ou moins prononcée. Parmi ces facteurs, on peut citer les facteurs alimentaires, endocriniens, nerveux, .... Les variations des différentes catégories de cheveux peuvent être déterminées grâce au trichogramme.

25 On recherche depuis de nombreuses années dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique des compositions permettant de supprimer ou de réduire l'effet de l'alopécie et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux.

30 Dans cette optique, on a déjà proposé des composés tels que l'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine, et ses dérivés. De tels composés sont décrits notamment dans le brevet  
35 US-A-4 139 619.

On a également proposé dans le brevet WO-A-83 02 558 d'associer des rétinoïdes aux composés sus-nommés.

5 Les préparations à base d'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine comportent généralement de l'eau, de l'alcool éthylique et du propylèneglycol ou des mélanges de ces composés pris deux à deux. De telles compositions présentent cependant l'inconvénient de poisser les cheveux en les chargeant, 10 les rendant gras et collants. Cet inconvénient s'accroît encore après des applications topiques répétées. De telles compositions bien qu'ayant une efficacité sur la croissance du cheveu, ne s'avèrent cependant pas totalement satisfaisantes au niveau 15 cosmétique.

Par ailleurs, les solvants utilisés pour présenter la substance active en solution sont présents dans des proportions élevées et ils peuvent être irritants.

20 La demanderesse a découvert qu'il est possible d'améliorer l'efficacité des pyrimidines ayant un effet sur la croissance du cheveu en utilisant ces composés dans des concentrations au moins égales à leur limite de solubilité dans des milieux aqueux épaissis.

25 Elle a constaté que cette composition avait une activité au niveau de l'induction et de la stimulation de la croissance des cheveux et de l'action sur la diminution de la chute.

30 Elle a noté en particulier que l'efficacité était supérieure ou au moins égale à celle des compositions antérieures pour des doses en substance active moindres et pour des fréquences d'application plus faibles.

La composition conforme à l'invention conduit à une meilleure biodisponibilité cutanée de la substance



active.

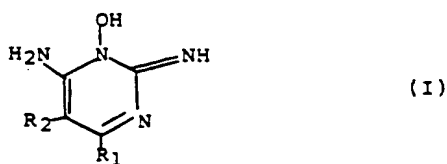
Par ailleurs, ces compositions sont particulièrement stables au stockage. Enfin, l'utilisation sous forme épaissie permet également un bon stockage au niveau de la couche cornée.

Les compositions essentiellement aqueuses présentent par ailleurs, par rapport aux compositions de l'art antérieur, l'avantage de ne pas être irritantes et grasses et de ne pas poisser les cheveux.

L'invention a donc pour objet une composition sous forme épaissie, stable, à base de dérivés de la pyrimidine.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

La composition pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer la chute, à base de dérivés de la pyrimidine, est essentiellement caractérisée par le fait qu'elle comprend un milieu aqueux, épaissi, stable, contenant un composé répondant à la formule (I) :



dans laquelle R<sub>1</sub> désigne un groupement  $\begin{matrix} & R_3 \\ & \diagdown \\ -N & \\ & \diagup \\ & R_4 \end{matrix}$  dans

lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent être choisis parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, de préférence ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcényle, alkylaryle ou cycloalkyle inférieur, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent également former un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés choisi entre autres parmi les groupements aziridinyle,

azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hexahydro-  
azépinyle, heptaméthylèneimine, octaméthylèneimine,  
morpholine et alkyle inférieur-4-pipérazidinyle, les  
groupements hétérocycliques pouvant être substitués sur  
5 les atomes de carbone par un à trois groupements alkyle  
inférieur, hydroxy ou alcoxy; le groupement R<sub>2</sub> est  
choisi parmi l'hydrogène, un groupement alkyle,  
alcényle, alkylalcoxy, cycloalkyle, aryle, alkylaryle,  
arylalkyle, alkylarylalkyle, alcoxyarylalkyle ou  
10 haloarylalkyle inférieur ainsi que les sels d'addition  
d'acides cosmétiquement acceptables, à une concentration  
au moins égale à la limite de solubilité du composé de  
formule (I) dans le milieu.

Dans la formule (I), alkyle ou alcoxy désigne de  
15 préférence des groupements ayant de 1 à 4 atomes de carbone,  
alcényle un groupement ayant de 2 à 5 atomes de carbone et  
aryle désigne de préférence phényl.

Selon une forme de réalisation préférée la  
concentration du composé de formule (I) est supérieure à  
20 sa limite de solubilité de sorte que le milieu aqueux  
épaissi comprend au moins une partie des composés de  
formule (I) en suspension, sous forme de particules.

Le composé de formule (I) se trouve en  
particulier en suspension sous forme de particule ayant  
25 une granulométrie inférieure à 80  $\mu\text{m}$ , de préférence  
inférieure à 20  $\mu\text{m}$  et plus particulièrement inférieure à  
5  $\mu\text{m}$ .

La forme de réalisation préférée est  
constituée par l'utilisation du composé I sous forme  
30 micronisée.

La substance active utilisée conformément à  
l'invention se présente sous forme de poudre cristalline  
obtenue en particulier par broyage à sec dans un mortier  
mécanique jusqu'à obtention de particules ayant de  
35 préférence un diamètre moyen inférieur à 20  $\mu\text{m}$  et de  
préférence inférieur à 5  $\mu\text{m}$  ou par micronisation par  
flux d'air.

On appelle milieu essentiellement aqueux,  
utilisé conformément à l'invention, un milieu contenant

moins de 20% de solvant et de préférence entre 1 et 10% de solvant.

Le solvant est choisi parmi les alcools inférieurs, les alkylène glycols et les alkyléthers d'alkylène glycols ou de dialkylène glycols.

Les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont choisis parmi les composés dans lesquels R<sub>2</sub> désigne hydrogène et

R<sub>1</sub> représente un groupement  $\begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$  dans

lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment un cycle pipéridinyle ainsi que leurs sels tel que par exemple le sulfate.

Le composé particulièrement préféré est constitué par l' amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine encore appelé "Minoxidil".

On appelle milieu épaissi ayant une viscosité supérieure à 0,4 Pa.s. et de préférence comprise entre 1,5 Pa.s et 10 Pa.s.

Le milieu aqueux de suspension contient des épaississants n'engendrant pas d'agglomération des particules de principe actif. Ces épaississants sont de préférence choisis parmi les acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel tels que plus particulièrement les produits vendus sous la dénomination "CARBOPOL" par la Société GOODRICH tels que les Carbopol 910, 934, 934 P, 940, 941, 1342, ou des épaississants résultant de l'interaction ionique d'un polymère cationique constitué par un copolymère de cellulose ou d'un dérivé de cellulose greffés avec un sel de monomère hydrosoluble d'ammonium quaternaire et d'un polymère anionique carboxylique ayant une viscosité capillaire absolue dans le diméthylformamide ou le méthanol, à une concentration de 5% et à 30°C,

inférieure ou égale à  $30 \times 10^{-3}$  Pa.s, l'épaississant lui-même ayant une viscosité Epprecht-Drage, module 3, en solution à 1% dans l'eau à 25°C, supérieure ou égale à 0,50 Pa.s.

5 Le polymère cationique amené à réagir avec le polymère anionique est choisi de préférence parmi les copolymères d'hydroxyalkyl cellulose greffés par voie radicalaire avec un sel de monomère hydrosoluble d'ammonium quaternaire choisi parmi les sels de  
10 méthacryloyléthyltriméthylammonium, de méthacrylamidopropyltriméthylammonium, de diméthyl-diallylammonium. Le polymère anionique carboxylique est choisi de préférence parmi les homopolymères de l'acide méthacrylique présentant un poids moléculaire, déterminé  
15 par diffusion de la lumière, supérieur à 20.000, les copolymères de l'acide méthacrylique avec un monomère choisi parmi les acrylates ou méthacrylates d'alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, les dérivés d'acrylamide, l'acide maléique, un monomaléate d'alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, N-vinyl pyrrolidone et les copolymères d'éthylène et d'anhydride maléique. Le rapport pondéral entre le polymère cationique et le polymère anionique carboxylique est compris entre 1/5 et 5/1.

Les épaississants particulièrement préférés sont choisis parmi les produits résultant de  
25 l'interaction ionique d'un copolymère d'hydroxyéthyl-cellulose greffé par voie radicalaire par du chlorure de diallyldiméthylammonium tels que les produits vendus sous la dénomination "CELQUAT L 200" ou "H 100" par la Société NATIONAL STARCH avec :

30 - un copolymère de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle, ayant une viscosité capillaire, mesurée en solution dans le diméthylformamide à la concentration de 5% et à 30°C, de l'ordre de  $15 \times 10^{-3}$  Pa.s;

- un copolymère d'acide méthacrylique avec le monomaleate d'éthyle présentant une viscosité capillaire absolue, mesurée en solution dans le diméthylformamide à la concentration de 5% et à 30°C, de l'ordre de

5  $13 \times 10^{-3}$  Pa.s;

- un copolymère d'acide méthacrylique avec le méthacrylate de butyle dont la viscosité capillaire absolue, mesurée en solution dans le méthanol à la concentration de 5%, est de l'ordre de  $10 \times 10^{-3}$  Pa.s;

10 - un copolymère d'acide méthacrylique avec l'acide maléique dont la viscosité capillaire absolue, mesurée en solution dans le diméthylformamide à la concentration de 5%, est de l'ordre de  $16 \times 10^{-3}$  Pa.s.

15 Les composés de formule (I) conformes à l'invention sont présents dans la composition dans des proportions comprises entre 0,2 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 0,3 et 3% en poids.

20 L'agent épaississant est utilisé dans les compositions dans des proportions comprises entre 0,4 et 2% et de préférence entre 0,4 et 1,5% en poids par rapport au poids total de la composition.

25 Ces compositions peuvent éventuellement renfermer en plus des solvants dans les proportions indiquées ci-dessus, des agents conservateurs, des agents complexants, des colorants, des agents alcalinisants ou acidifiants, des parfums.

Le pH de ces compositions peut varier entre 4 et 9 et de préférence entre 7 et 8,5.

30 La composition particulièrement préférée comprend de 0,3 à 3% d'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine dans de l'eau contenant de 0,4 à 1,5% d'acide polyacrylique réticulé ayant un poids moléculaire de 3.000.000 ou bien un agent

épaississant constitué par le copolymère d'hydroxyéthylcellulose greffé par voie radicalaire avec du chlorure de diallyldiméthylammonium et le copolymère acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle et au maximum 10% en volume d'alcool éthylique.

Les compositions conformes à l'invention peuvent être préparées, en introduisant dans le milieu épaissi les composés de formule (I) sous forme de poudre dont les particules sont telles que définies ci-dessus, dans des proportions suffisantes pour que tout ou partie des composés de formule (I) passe en solution dans le milieu, dans des concentrations au moins égales à la limite de solubilité, les particules non dissoutes restant en suspension dans ce milieu.

Une autre forme de réalisation peut consister à préparer une solution saturée des composés de formule (I) et à introduire sous forme de particules telles que définies ci-dessus une autre partie des composés de formule (I) pour former une suspension.

Les proportions indiquées sont les proportions en composé de formule (I) présent dans la composition totale soit sous forme dissoute ou en suspension dans le milieu aqueux épaissi.

Le procédé de traitement pour lutter contre la chute des cheveux consiste principalement à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu et les cheveux d'un individu, une composition telle que définie ci-dessus, par exemple après lavage du cuir chevelu et des cheveux à l'aide d'un shampoing ou peu de temps après un shampoing.

Le procédé conforme à l'invention présente notamment des caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet de soigner les cheveux ou le cuir chevelu au sens cosmétique du terme, c'est dire leur apporter les substances qui lui manquent et les

embellir.

Il présente par ailleurs des caractéristiques d'un traitement thérapeutique dans la mesure où il agit sur les fonctions et mécanismes biologiques.

5 Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

EXEMPLE 1

10 On prépare le milieu de suspension de composition suivante :

15	Acide polyacrylique réticulé PM = 3 millions, vendu sous la dénomination "CARBOPOL 934" par la Société GOODRICH	1,0 g
	Butoxy-2 éthanol	4,5 g
20	Amino-2 méthyl-2 propanol-1	qs pH 8,5
	Conservateur	qs
	Eau	qsp 100,0 g

25 A ce milieu de suspension, on ajoute ensuite 3 g d' amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine micronisé, de diamètre particulaire moyen de 4  $\mu$ m et l'on homogénéise ensuite au tricylindre.

30 La viscosité Epprecht-Drage de la composition à 25°C, module 4, est de 7,2 Pa.s.

EXEMPLE 2

On prépare le milieu de suspension de composition suivante :

5	Celquat L 200	.	0,7 g MA
	Copolymère acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle 50/50		0,7 g MA
10	Alcool éthylique		10% en Vol.
	Acide éthylènediaminotétracétique		0,02 g
15	Amino-2 méthyl-2 propanol-1	qs pH	7,5
	Eau	qsp	100,0 g

20 On ajoute ensuite à ce milieu de suspension 3 g d' amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine micronisé, de diamètre particulaire moyen de 4  $\mu$ m et l'on homogénéise au tricylindre.

25 La viscosité Epprecht-Drage de la composition à 25°C, module 3, est de 2,15 Pa.s.



EXEMPLE 3

On prépare la composition suivante :

5	Acide polyacrylique réticulé PM : 3 millions vendu sous la dénomination "CARBOPOL 934" par la Société GOODRICH	1 g
	Propylène glycol	4,5 g
10	Amino-2 méthyl-2 propanol-1 q.s. pH 7	
	Conservateur	q.s.
15	Eau	q.s.p. 100 g

20 A ce milieu, on ajoute ensuite 1 g d' amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine micronisé, de diamètre particulaire moyen inférieur à 2 microns et l'on homogénéise ensuite au tricylindre.

On constate qu'une partie des particules se sont dissoutes dans le milieu (environ 0,25g), le reste étant en suspension.

25 Cette composition appliquée sur le cuir chevelu pendant 3 mois à raison d'un traitement par jour, permet de constater un net accroissement du nombre et de la densité des cheveux en phase anagène de l'ordre de 28%.

30 La viscosité Epprecht-Drage de la composition à 25°C, module 4, est de 7,8 Pa.s.

EXEMPLE 4

5 On ajoute au milieu de l'exemple 3, 2g  
d'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4  
pyrimidine micronisé de diamètre particulaire inférieur  
à 2  $\mu\text{m}$  et on homogénéise au tricylindre.

On constate après un traitement de 3 mois un  
net accroissement du nombre de cheveux en phase anagène  
(de l'ordre de 30%).

10 La viscosité Epprecht-Drage de la composition  
à 25°C, module 4, est de 7,5 Pa.s.

EXEMPLE 5

15 On ajoute au milieu de l'exemple 4, 0,5g  
d'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4  
pyrimidine micronisé de diamètre particulaire inférieur  
à 2  $\mu\text{m}$  et on homogénéise au tricylindre.

20 On constate tout comme précédemment un  
accroissement des cheveux en phase anagène.

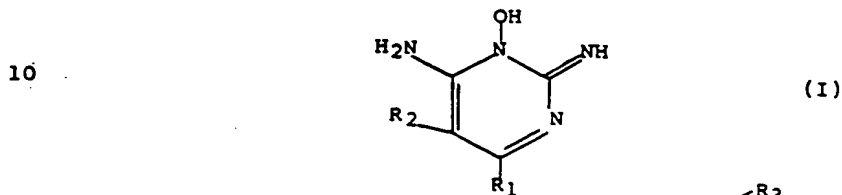
La viscosité Epprecht-Drage de la composition  
à 25°C, module 4, est de 7,5 Pa.s.

## EXEMPLES DE FORMULATION N° 6 A 15

EXEMPLE N°	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 piperidino-4 pyrimidine g	0,5	2	2	1	1,5	3	1	1,5	0,5	0,3
Acide polyacrylique réticulé g PM = 3.000.000 "Carbopol 934" PM = 4.000.000 "Carbopol 940" PM = 1.250.000 "Carbopol 941" "Carbopol 1342" * vendu par la Société GOODRICH	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ethanol 9		4,5								
Propylène glycol 9			4,5		15					4,5
Méthyléthyl de diisopropylène glycol g				8		18				
Tampon q.s.p. pH	7	8,5	8,5	7	7	7	7	7	7	7
Conservateur	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs
Eau q.s.p. g	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Viscosité Epprecht-Drage à 25°C en Pa.s.					10,2					
module 3									1,6	
module 4	4,4	8,0	8,0	3,4		4,7	2,5	2,0		7,5
Granulométrie de l'actif en µm	< 2	< 20	< 2	25-60	60-80	25-60	< 2	25-60	60-80	< 2

REVENDEICATIONS

1. Composition pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute, à base de dérivés de la pyrimidine, caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu essentiellement aqueux, épaissi, au moins un composé répondant à la formule (I) :



15 dans laquelle R<sub>1</sub> désigne un groupement -N  $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$  dans lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent être choisis parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, de préférence ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcényle, alkylaryle ou cycloalkyle inférieur, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent également former un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés

20 choisi entre autre parmi les groupements aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hexahydroazépinyle, heptaméthylèneimine, octaméthylèneimine, morpholine et alkyle inférieur-4-pipérazidinyle, les groupements hétérocycliques pouvant être substitués sur

25 les atomes de carbone par un à trois groupements alkyle inférieur, hydroxy ou alcoxy; le groupement R<sub>2</sub> est choisi parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, alcényle, alkylalcoxy, cycloalkyle, aryle, alkylaryle, arylalkyle, alkylarylalkyle, alcoxyarylalkyle et

30 haloarylalkyle inférieur ainsi que les sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, dans des concentrations au moins égales à la limite de solubilité du composé de formule (I) dans le milieu.

anionique carboxylique ayant une viscosité capillaire absolue dans le diméthylformamide ou le méthanol, à une concentration de 5% et à 30°C, inférieure ou égale à  $30 \times 10^{-3}$  Pa.s, l'épaississant ayant une viscosité Epprecht-Drage, module 3, en solution à 1% dans l'eau à 25°C supérieure ou égale à 0,5 Pa.s.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée par le fait que l'agent épaississant est choisi parmi les produits résultant de l'interaction ionique de copolymères d'hydroxyalkylcellulose greffés par voie radicalaire avec un sel de monomère hydrosoluble d'ammonium quaternaire choisi parmi les sels de méthacryloyléthyltriméthylammonium, de méthacrylamidopropyltriméthylammonium, de diméthyldiallylammonium et d'un polymère anionique carboxylique choisi parmi les homo-polymères de l'acide méthacrylique présentant un poids moléculaire, déterminé par diffusion de la lumière, supérieur à 20.000, les copolymères de l'acide méthacrylique avec un monomère choisi parmi les acrylates ou méthacrylates d'alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, les dérivés d'acrylamide, l'acide maléique, un monomaléate d'alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, N-vinylpyrrolidone et les copolymères d'éthylène et d'anhydride maléique.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait qu'elle contient moins de 20% de solvant choisi parmi les alcools inférieurs en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, les alkylène glycols et les alkylethers d'alkylène glycols ou de dialkylène glycols.

11. Composition selon la revendication 10 caractérisée par le fait que le solvant est présent dans des proportions inférieures à 10% en poids.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée par le fait que la substance active est présente dans des proportions

comprises entre 0,2 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition et de préférence entre 0,3 et 3% en poids.

5           13. Composition, selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée par le fait que l'agent épaississant est présent dans des proportions comprises entre 0,4 et 2% en poids par rapport au poids total de la composition et de préférence dans des proportions comprises entre 0,4 et 1,5% en poids.

10           14. Composition, selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour son application comme médicament dans le traitement contre la chute des cheveux, l'induction et la stimulation de leur croissance.

15           15. Procédé de traitement cosmétique du cuir chevelu et des cheveux, caractérisé par le fait que l'on applique sur le cuir chevelu ou les cheveux au moins une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 13.

20           16. Utilisation de la composition, selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour la préparation d'un médicament destiné à lutter contre la chute des cheveux, à induire ou stimuler leur croissance.